



## **Thromboembolieprophylaxe: Risikoadaptierte Thromboseprophylaxe**

Keller, E ; Hungerbühler, H J

**Abstract:** Einführung : Neurochirurgische Patienten tragen ein hohes Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen (TBVT) und Lungenembolien (LE): Die Inzidenz klinisch manifester TBVT ohne medikamentöse Prophylaxe beträgt 4,3 %, die subklinischer TBVT 19–50 % [8]. Lungenembolien treten bei 1,5–5 % mit einer Mortalität von 9–50 % auf [9]. Das höchste Risiko besteht bei Patienten mit hirneigenen Tumoren, v. a. in den ersten 2 Monaten. Die Inzidenz von TBVT beträgt hier bis zu 45 % [9]. In einer retrospektiven Analyse von 9489 Gliompatienten fand sich bei 7,5 % eine symptomatische Lungenembolie [23]. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall stellt die Lungenembolie mit einer Inzidenz von bis zu 25 % eine der häufigsten Todesursachen dar [12]. Dieser hohen Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen bei Neurointensivpatienten stehen die fatalen Konsequenzen einer intrakraniellen oder intraspinalen Blutungskomplikation gegenüber. Daher wird die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten häufig kontrovers diskutiert, zum Teil sogar gänzlich abgelehnt: Nach einer Umfrage unter 58 Neurochirurgen in Großbritannien setzen 29 % der Befragten eine medikamentöse Prophylaxe postoperativ überhaupt nicht ein [7]. Die wissenschaftliche Evidenz reicht in der Frage der Thromboembolieprophylaxe von neurochirurgischen Patienten nicht aus, um individuell zu einer Entscheidung zu gelangen. Hier sind dann oft Fingerspitzengefühl und Erfahrung gefragt. Dieses Buchkapitel stellt konkrete und praktikable Empfehlungen für den Klinikalltag vor. Sie sollten als diskutabile Vorschläge betrachtet werden und beruhen nicht nur auf wissenschaftlichen Daten, sondern auch auf persönlicher Erfahrung. Bei allen Patienten sollte trotz allgemeingültiger Richtlinien eine Risikoabwägung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung, Begleiterkrankungen, Zeitpunkt der Operation und Individualfaktoren erfolgen: Das Einblutungsrisiko, insbesondere intrakraniell und intraspinal mit möglichen fatalen Konsequenzen, sollte gegenüber dem Thromboembolierisiko abgewogen werden.

DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-121975>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Keller, E; Hungerbühler, H J (2015). Thromboembolieprophylaxe: Risikoadaptierte Thromboseprophylaxe. In: Schwab, S; Schellinger, P; Werner, C; Unterberg, A; Hacke, W. NeuroIntensiv. Berlin / Heidelberg: Springer, 267-276.

DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4>

# Thromboembolieprophylaxe

E. Keller

## 18.1 Risikoadaptierte Thromboseprophylaxe –

### 18.1.1 Spezialfälle –

### 18.1.2 Mechanische Prophylaxe –

### 18.1.3 Medikamentöse Prophylaxe –

## Literatur –

### Einführung

Neurochirurgische Patienten tragen ein hohes Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen (TBVT) und Lungenembolien (LE): Die Inzidenz klinisch manifester TBVT ohne medikamentöse Prophylaxe beträgt 4,3 %, die subklinischer TBVT 19–50 % [8]. Lungenembolien treten bei 1,5–5 % mit einer Mortalität von 9–50 % auf [9]. Das höchste Risiko besteht bei Patienten mit hirneigenen Tumoren, v. a. in den ersten 2 Monaten. Die Inzidenz von TBVT beträgt hier bis zu 45 % [9]. In einer retrospektiven Analyse von 9489 Gliompatienten fand sich bei 7,5 % eine symptomatische Lungenembolie [23]. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall stellt die Lungenembolie mit einer Inzidenz von bis zu 25 % eine der häufigsten Todesursachen dar [12].

Dieser hohen Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen bei Neurointensivpatienten stehen die fatalen Konsequenzen einer intrakraniellen oder intraspinalen Blutungskomplikation gegenüber. Daher wird die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten häufig kontrovers diskutiert, zum Teil sogar gänzlich abgelehnt: Nach einer Umfrage unter 58 Neurochirurgen in Großbritannien setzen 29 % der Befragten eine medikamentöse Prophylaxe postoperativ überhaupt nicht ein [7].

Die wissenschaftliche Evidenz reicht in der Frage der Thromboembolieprophylaxe von neurochirurgischen Patienten nicht aus, um individuell zu einer Entscheidung zu gelangen. Hier sind dann oft Fingerspitzengefühl und Erfahrung gefragt. Dieses Buchkapitel stellt konkrete und praktikable Empfehlungen für den Klinikalltag vor. Sie sollten als diskutabile Vorschläge betrachtet werden und beruhen nicht nur auf wissenschaftlichen Daten, sondern auch auf persönlicher Erfahrung.

Bei allen Patienten sollte trotz allgemeingültiger Richtlinien eine Risikoabwägung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung, Begleiterkrankungen, Zeitpunkt der Operation und Individualfaktoren erfolgen: Das Einblutungsrisiko, insbesondere intrakraniell und intraspinal mit möglichen fatalen Konsequenzen, sollte gegenüber dem Thromboembolierisiko abgewogen werden.

### ■ Pathogenese

Ausschlaggebend für die Entstehung von Thrombosen ist die Imbalance zwischen thrombogenen und protektiven Mechanismen [13]. Eine Aktivierung der Gerinnungskaskade, wie sie bei Operationen, Traumen, und malignen Erkrankungen auftreten [13], erfolgt durch zytokinvermittelte Aktivierung oder Schädigung des vaskulären Endothels oder durch die direkte Freisetzung von Gewebethromboplastin und anderen prokoagulatorisch wirkenden Zellbestandteilen aus Zellnekrosen wie beim Hirninfarkt [19]. In der frühen postoperativen Phase ist die Fibrinolyse oft gehemmt. Die venöse Stase durch Immobilisation sowie durch Narkosen mit Weitstellung der venösen Gefäße (insbesondere in Sitzposition) ist zusätzlich von großer Bedeutung.

### ■ Risikofaktoren für venöse Thromboembolien

Unter Thrombophilie versteht man eine erworbene oder hereditäre Gerinnungsstörung, bei der das Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen erhöht ist. Die klinische Penetranz und allfällige Kombinationen solcher Risikofaktoren bestimmen das individuelle Thromboserisiko. Venöse Thromboembolien sind keine mono-, sondern multikausale Erkrankungen. Für die Evaluation eines individuellen Thromboserisikos ist es daher wichtig, möglichst alle Risikofaktoren zusammen mit deren unterschiedlicher Relevanz zu berücksichtigen.

<b>Risikofaktoren für venöse Thromboembolien</b>
<b>Grundkrankheiten mit besonders hohem Risiko</b>
— Ischämischer Schlaganfall
— Hirntumor
— Traumatische Rückenmarkverletzung
— Langzeitoperationen
— Operationen in Sitzposition
— Längere Immobilisation
— Guillain-Barré, Myasthenia gravis, Critical-Illness-Polyneuropathie
— Hemiparese, Hemiplegie nach Schlaganfall
— Reduzierte Bewusstseinslage
<b>Zusätzliche Risikofaktoren</b>
— Thromboseanamnese
— Persönliche Thromboseanamnese
— Familiäre Belastung
— Adipositas ( $>30 \text{ kgKG/m}^2$ KÖF)
— Alter $>50$ Jahre
— Malignome
— Gelenkimmobilisation (Gips)
— Langdauernde Transporte
— Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II)
— Myeloproliferative Erkrankungen (Polycythaemia vera, essenzielle Thrombozythämie)
— Erythrozytopathien (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Sichelzellanämie)
— Nephrotisches Syndrom
— Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
— M. Behcet
— Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie
— Wochenbett, Schwangerschaft
— Hereditäre Thrombophilien
— Antithrombinmangel
— Protein-C-Mangel
— Protein-S-Mangel
— Aktivierte Protein-C (APC-)Resistenz (FV-Leiden-Mutation)
— Prothrombin-Genmutation G20210A
— Seltene

## 18.1 Risikoadaptierte Thromboseprophylaxe

Folgende risikoadaptierte Thromboseprophylaxe hat sich an der Neurochirurgischen Klinik im Universitätsspital Zürich bewährt. Aufgrund krankheits- und operationsbedingten, sowie patienteneigenen Risikofaktoren werden 3 Risikogruppen unterschieden (. Tab. 18.1, . Tab. 18.2 und . Tab. 18.3).

Tabelle 18.1 Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten mit niedrigem Thromboserisiko

Risiko ohne Thromboseprophylaxe <sup>a</sup>	Kriterien	Medikamentöse Prophylaxe				
		Ohne Operation	Präoperativ	6–24 h postoperativ	24–72 h postoperativ	>72 h postoperativ
Distale TBVT <10 %  Proximale TBVT <1 %  Fatale LE <0,01 %	1. Grundkrankheit mit kleinem Risiko – Isoliertes Schädel-Hirn-Trauma <sup>b</sup> – Subarachnoidalblutung <sup>b</sup> – Intrazerebrale Blutung <sup>b</sup> – Diskushernie <sup>b</sup> 2. Kleine Operation (<60 min, z. B. Anlage Ventrikeldrainage, Shunt) 3. Alter <40 Jahre 4. Keine zusätzlichen Risikofaktoren	Keine medikamentöse Prophylaxe erforderlich, sofern der Patient am 1. postoperativen Tag mobilisiert werden kann.  Bei notwendiger Immobilisation erfolgt die Behandlung wie bei Patienten mit mittlerem Thromboserisiko.				

*TBVT tiefe Beinvenenthrombose, LE Lungenembolie.*  
<sup>a</sup> Prozentzahlen geben die ungefähre Thrombosehäufigkeit an, wenn keine Prophylaxe durchgeführt wird.  
<sup>b</sup> Wenn keine Immobilisation >3 Tage und keine Paresen.

Tabelle 18.2 Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten mit mittlerem Thromboserisiko

Risiko ohne Thromboseprophylaxe <sup>a</sup>	Kriterien	Medikamentöse Prophylaxe				
		Ohne Operation	Präoperativ	6–24 h postoperativ	24–72 h postoperativ	>72 h postoperativ
Distale TBVT 10–40 %  Proximale TBVT 2–10 %  Fatale LE 0,1–0,8 %	1. Grundkrankheit mit mittlerem Risiko – Isoliertes Schädel-Hirn-Trauma <sup>b</sup> – Subarachnoidalblutung <sup>c</sup> – Intrazerebrale Blutung <sup>d</sup> – AVM-Embolisation 3. Operation <4 h 4. Alter >40 Jahre 5. Keine zusätzlichen Risikofaktoren	LMWH: 2500–5000 IE Dalteparin s.c. oder  UFH: 4,5 IE/kgKG/h kont. i.v. (nicht aPTT-wirksam)	LMWH: 2500–5000 IE Dalteparin s.c. bis 24 h präoperativ oder  UFH: 4,5 IE/kgKG/h kont. i.v. bis 4 h präoperativ (nicht aPTT-wirksam)	Keine oder  UFH: 4,5 IE/kgKG/h kont. i.v. (nicht aPTT-wirksam; nach Kontroll-CT)	LMWH: 2500–5000 IE Dalteparin s.c. (nach Kontroll-CT) oder  UFH: 4,5 IE/kgKG/h kont. i.v. (nicht aPTT wirksam; nach Kontroll-CT)	LMWH: 2500–5000 IE Dalteparin s.c.

*TBVT tiefe Beinvenenthrombose, LE Lungenembolie, LMWH Low-Molecular-Weight-Heparin, UFH unfractioniertes Heparin, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.*  
<sup>a</sup> Prozentzahlen geben die ungefähre Thrombosehäufigkeit an, wenn keine Prophylaxe durchgeführt wird.  
<sup>b</sup> Wenn Immobilisation >3 Tage und Paresen.  
<sup>c</sup> Bei SAB medikamentöse Prophylaxe erst nach Ausschalten der Blutungsquelle.  
<sup>d</sup> Keine Heparinprophylaxe bei Patienten mit ICB und Amyloidangiopathie.

Tabelle 18.3 Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten mit hohem Thromboserisiko

Risiko ohne Thromboseprophylaxe <sup>a</sup>	Kriterien	Medikamentöse Prophylaxe				
		Ohne Operation	Präoperativ	6–24 h postoperativ	24–72 h postoperativ	>72 h postoperativ

Distale TBVT 40–80%	1. Grundkrankheit mit hohem Risiko – Ischämischer Schlaganfall – Hirntumor – Traumatische Rückenmarkverletzung – Diskushernie mit Immobilisation – Hemiplegie – Längere Immobilisation 2. Langzeitoperation 3. Operation in Sitzposition 4. Zusätzliche Risikofaktoren 5. Thrombophilie	LMWH: 5000–7500 IE Dalteparin s.c. oder	LMWH: 5000–7500 IE Dalteparin s.c. bis 24 h präoperativ oder	UFH: 4,5 IE/kgKG/h kont. i.v. (nach Kontroll-CT; aPTT-Ziel: obere Norm) <i>Bei hohem Einblutungsrisiko:</i> V.-cava-Filter	LMWH: 5000–7500 IE Dalteparin s.c. (nach Kontroll-CT) oder	LMWH: 5000–7500 IE Dalteparin s.c. oder
Proximale TBVT 10–30%		UFH: 9 IE/kgKG/h kont. i.v. (aPTT-Ziel: obere Norm) <i>Bei hohem Einblutungsrisiko:</i> V.-cava-Filter	UFH: 9 IE/kgKG/h kont. i.v. bis 4 h präoperativ (aPTT-Ziel: obere Norm) <i>Bei hohem Einblutungsrisiko:</i> V.-cava-Filter		UFH: 9 IE/kgKG/h kont. i.v. (aPTT-Ziel: obere Norm) <i>Bei hohem Einblutungsrisiko:</i> V.-cava-Filter	UFH: 9 IE/kgKG/h kont. i.v. (aPTT-Ziel: obere Norm) <i>Bei hohem Einblutungsrisiko:</i> V.-cava-Filter
Fatale LE 1–5%						

*TBVT tiefe Beinvenenthrombose, LE Lungenembolie, LMWH Low-Molecular-Weight-Heparin, UFH unfractioniertes Heparin, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.*

<sup>a</sup> Prozentzahlen geben die ungefähre Thrombosehäufigkeit an, wenn keine Prophylaxe durchgeführt wird.

Tabelle 18.4 Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten unter Antikoagulation mit geringem Blutungsrisiko					
Kriterien	Medikamentöse Prophylaxe				
	Ohne Operation	Präoperativ	6–24 h postoperativ	24–72 h postoperativ	>72 h postoperativ
– Mechanische Herzklappe – Chronisches Vorhofflimmern – Akute Koronarschämie – Sinusvenenthrombosen – Armvenenthrombosen	Umstellung der Cumarintherapie bei INR <2,0 UFH: 80 IE/kgKG als Bolus i.v., gefolgt von 18 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (aPTT-Ziel: 1,5- bis 2,5-mal verlängert)	Cumarintherapie 5 Tage präoperativ stoppen Bei INR <2,0 UFH 80 IE/kgKG als Bolus i.v., gefolgt von 18 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. bis 6 h präoperativ (aPTT-Ziel: 1,5- bis 2,5-mal verlängert)	6 h postoperativ (nach Kontroll-CT) Beginn mit UFH 4,5 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v.	UFH 9 IE/kgKG/h (1. postop. Tag), steigern bis 18 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (ab 2. postop. Tag) (aPTT-Ziel: 1,5- bis 2,5-mal verlängert)	Cumarintherapie beginnen UFH-Gabe stoppen, wenn INR >2,0
Durchgemachte TBVT/LE in letzten 3 Monaten	Umstellung der Cumarintherapie bei INR <2,0 UFH 80 IE/kgKG als Bolus i.v., gefolgt von 18 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (aPTT-Ziel: 1,5- bis 2,5-mal verlängert)	Cumarintherapie 5 Tage präoperativ stoppen Bei INR <2,0 UFH 80 IE/kgKG als Bolus i.v., gefolgt von 18 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. bis 6 h präoperativ (aPTT-Ziel: 1,5- bis 2,5-mal verlängert)	6 h postoperativ (nach Kontroll-CT) Beginn mit UFH 4,5 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (aPTT-Ziel: obere Norm)	UFH 18 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (aPTT-Ziel 1,5- bis 2,5-mal verlängert)	Cumarintherapie beginnen UFH-Gabe stoppen, wenn INR >2,0

Bei Patienten mit ICB bei Amyloidangiopathie zumindest in ersten Tagen keine Heparinprophylaxe.

*TBVT tiefe Beinvenenthrombose, LE Lungenembolie, UFH unfractioniertes Heparin, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.*

Tabelle 18.5 Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten unter oraler Antikoagulation mit hohem Blutungsrisiko (z. B. SAB, ICB, Hemisphäreninfarkt, SHT)

Kriterien	Medikamentöse Prophylaxe				
	Ohne Operation	Präoperativ	6–24 h postoperativ	24–72 h postoperativ	>72 h postoperativ
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mechanische Herzklappe</li> <li>– Chronisches Vorhofflimmern</li> <li>– Akute Koronarschämie</li> <li>– Sinusvenenthrombosen</li> <li>– Armvenenthrombosen</li> </ul>	Cumarintherapie stoppen FFP und Vitamin K bis INR <2,0 UFH: 4–9 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (engmaschig Kontroll-CT; PTT-Ziel individuell abwägen)	Cumarintherapie stoppen FFP und Vitamin K, evtl. Prothrombin-Komplex-Konzentrat bis INR <2,0 UFH: 4–9 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (nach Kontroll-CT; PTT-Ziel: obere Norm; individuell abwägen)	Engmaschige INR-Kontrolle Keine medikamentöse Prophylaxe	Engmaschige INR-Kontrolle Einsatz von UFH: 4–9 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (nach Kontroll-CT; PTT-Ziel: individuell abwägen)	Engmaschige INR-Kontrolle Einsatz von UFH: 9 IE/kgKG/h kontinuierlich i.v. (nach Kontroll-CT; PTT-Ziel: individuell abwägen)
Durchgemachte TBVT/LE in den letzten 2 Wochen	V.-cava-Filter	V.-cava-Filter	V.-cava-Filter	V.-cava-Filter	V.-cava-Filter

Bei aneurysmatischer SAB oder AVM mit unversorgter Blutungsquelle, bei nichtaneurysmatischer SAB und bei Patienten mit ICB bei Amyloidangiopathie zumindest in ersten Tagen keine Heparinprophylaxe.  
 TBVT tiefe Beinvenenthrombose, LE Lungenembolie, UFH unfractioniertes Heparin, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, SAB Subarachnoidalblutung, ICB intrazerebrale Blutung, AVM arteriovenöse Missbildung.

### 18.1.1 Spezialfälle

#### Patienten nach Subarachnoidalblutungen (SAB)

Patienten nach SAB können nur der Gruppe mit niedrigem Risiko zugerechnet werden, wenn sie keine Paresen aufweisen oder nicht länger immobilisiert sind. Der weit größere Anteil der SAB-Patienten gehört zur Gruppe mit mittlerem oder hohem Risiko. Eine Prophylaxe mit Heparin soll bei aneurysmatischer SAB erst nach Ausschalten der Blutungsquelle (Clipping/Coiling des Aneurysmas) erfolgen.

Wir empfehlen bei Patienten mit nichtaneurysmatischer SAB während der ersten 72 h nach der Blutung mit einer medikamentösen Prophylaxe abzuwarten. Bei immobilen Patienten mit typischer perimesenzephalaler Blutung beginnen wir dann mit unfractioniertem Heparin (UFH) 5.000–10.000 IE/24 h kontinuierlich i.v. (nicht aPTT-wirksam), weil hier die Nachblutungsrate äußerst gering ist [24].

Bei atypischer SAB sollte bis zur Zweitangiographie oder dem definitiven Ausschluss einer Blutungsquelle abgewartet werden.

#### Patienten nach intrazerebralen Blutungen (ICB)

Bei Patienten nach hypertensiver ICB wird bei fehlender Nachblutung eine vorsichtige Prophylaxe ebenfalls mit UFH 5.000–10.000 IE/24 h kontinuierlich i.v. begonnen. Wegen der hohen Inzidenz spontaner Rezidivblutungen erfolgt bei Patienten mit ICB bei Verdacht auf eine Amyloidangiopathie keine medikamentöse Thromboseprophylaxe, jedoch möglichst frühzeitige Mobilisation.

#### Patienten nach ischämischem Schlaganfall

Die tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) ist mit bis zu 75 % eine häufige Komplikation bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall und Hemiplegie [21]. Die Behandlung mit UFH, niedermolekularem Heparin („low molecular weight heparin“; LMWH) oder Heparinoiden reduziert das Risiko für TBVT um 79 % und für Lungenembolie um 40 % [8] und wird in den Richtlinien der American Heart Association /American Stroke Association 2007 empfohlen.

Auf eine medikamentöse Prophylaxe soll bei Patienten innerhalb von 24 h nach Thrombolyse und bei signifikanter hämorrhagischer Transformation in der Frühphase verzichtet werden. Auch bei Patienten mit hohem Einblutungsrisiko in große Infarktareale sollte man sich in den ersten Tagen auf eine mechanische Prophylaxe mit pneumatischen Stützstrümpfen beschränken.

#### Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

Bei Patienten mit Polytrauma oder traumatischen Querschnittverletzungen ist das Thromboembolierisiko hoch. In den Richtlinien der Brain Trauma Foundation wird eine mechanische Thromboseprophylaxe empfohlen. Zusätzliche medikamentöse Prophylaxe bei stabilen Läsionen in den CT-Kontrollen kann erwogen werden. Eine mögliche Progredienz intrazerebraler Hämatome muss aber in Betracht gezogen werden. Fallserien mit kontroversen Resultaten liegen vor [6], [16]. In einzelnen Fällen kann die Anlage eines V.-cava-Filters erwogen werden (► Abschn. 18.1.2) [11].

## 18.1.2 Mechanische Prophylaxe

### Stütz- und Kompressionsstrümpfe, Frühmobilisation

Der protektive Mechanismus besteht in der Verminderung der venösen Stase. Hinweise darauf, dass pneumatische Kompressionsstrümpfe den konventionellen Stützstrümpfen überlegen sind, liegen vor. In einer Studie mit 151 Patienten mit intrazerebralen Blutungen zeigte sich, dass bei Patienten, die kombiniert mit elastischen Strümpfen und pneumatischer Kompression behandelt wurden, mit 4,7 % signifikant weniger häufig dopplersonografisch tiefe Beinvenenthrombosen auftraten als bei Patienten, die mit elastischen Strümpfen alleine behandelt wurden (15,9 %; [14]).

### V.-cava-Filter

V.-cava-Filter dienen bei venösen Thromboembolien (VTE) mit tiefen Venenthrombosen im Bein- und Beckenbereich (TVT) zur Prävention von Lungenembolien (LE). Potentiell können auch paradoxe Embolien bei einem PFO oder ASD verhindert werden. Sie werden durch einen interventionellen Radiologen oder Angiologen percutan über die rechte V. femoralis, oder, seltener, über die V. jugularis interna, meist infrarenal, in die V. cava inferior eingesetzt. Als etablierte Indikation gilt, wenn bei bekannter VTE wegen Blutungsgefahr eine Kontraindikation (KI) zur Antikoagulation (AK) vorliegt, es unter einer AK bereits zu Blutungen oder unter gut eingestellter AK zu Rezidiven von VTE gekommen ist oder aber aus diversen Gründen eine genügend gute Einstellung der AK nicht erreicht werden kann. Zu diesen Patienten können solche mit malignen Neoplasien gehören, meist mit Adenocarcinomen oder Hirntumoren mit einer paraneoplastischen Thrombophilie, nicht selten kombiniert mit einer erhöhten Blutungsneigung z.B. bei Vorliegen einer Thrombozytopenie (Mismetti P., Rivron-Guillon K, Moulin N. ((2008)), Vena cava filters and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Pathol Biol* ((Paris)); 56: 229-32). Es können, nicht unumstritten, weitere sekundär und auch primär prophylaktische Indikationen gestellt werden (s.h. Tabelle). Die aufgelisteten Indikationen werden von Fachorganisationen empfohlen, z.B. aus den USA von der Society of Interventional Radiology (Chaplin DM, Nikolic B, et al. ((2011)), Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*; 22:271-275), dagegen wird eine primärprophylaktische Indikation in den ACCP Guidelines nicht empfohlen (Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. ((2012)), Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*; 141: e227S-e277S und Kearon C., Akl EA, Comerota AJ, et al. ((2012)). *Chest*; 141: e419-e496). Eine KI für einen Cavaschirm liegt vor bei einer schweren nicht behandelbaren Koagulopathie oder bei einem noch nicht adäquat behandelten Infekt. Ein höheres Lebensalter ist keine KI (Shaw CM, Scorza LB, et al. ((2010)), Optional vena cava filter use in the elderly population. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*; 22: 824-828). Bei den Filtern, wobei diverse Fabrikate auf dem Markt sind, werden permanente von temporären unterschieden. Temporäre werden eingesetzt, wenn die Indikation nur zeitlich limitiert besteht. Sie können bei Bedarf aber auch auf Dauer belassen werden. Was Sicherheit und Wirksamkeit anbetrifft zeigte sich in einer retrospektiven Studie kein Unterschied zwischen permanenten und temporären Filtern (Kim HS, Yung MJ, et al. ((2008)), A comparison of clinical outcomes with retrievable and permanent inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*; 19:393-399).

Betreffend Wirksamkeit und Komplikationen der Filter gibt es nur eine publizierte randomisierte kontrollierte Studie, wobei Patienten mit VTE entweder mit Antikoagulation über mindestens 3 Monate allein oder zusätzlich mit einem permanenten Filter behandelt wurden (-Decousus H., Leizorovicz A., et al. ((1998)), A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d' Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med*; 338:409-415 -Precip Study Group ((2005)). Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PRECIP ((Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave)) randomized study. *Circulation*;112:416-422). Nach 12 Tagen und nach 8-Jahren waren LE in der Filtergruppe signifikant vermindert (1,1 resp. 4,8% nach 12 Tagen und 6,2 resp. 15,1% nach 8 Jahren), nach 2 Jahren war der Unterschied nicht signifikant; es zeigten sich im Langzeitverlauf nach 2-8 Jahren signifikant vermehrt TVT in der Filtergruppe (20,8% resp. 11,6% nach 2 und 35,7% resp. 27,5% nach 8 Jahren). Signifikante Unterschiede in der Mortalität bestanden nicht. Randomisierte Studien mit nicht antikoagulierten Patienten gibt es, nicht zuletzt aus ethischen Gründen, nicht. 2011 wurde eine systematische Review über 37 kleinere, nicht randomisierte Studien, 11 davon prospektiv mit temporären Filtern unter Beteiligung von Intensivmedizinern und Anästhesisten publiziert (Angel LF, Tapson V, et al. ((2011)). Systematic Review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*; 22: 1522-1530). Innerhalb einer Studie wurde jeweils nur 1 Filtertyp eingesetzt. Erstaunlicherweise wurden nur 34% der Filter wieder entfernt. Bei einer Entfernung gelang dies innerhalb 2 Monate in 94%, nach 3 Monaten wegen mechanischen Veränderungen am Filter und lokalen Thromben nur noch in 34%. Der durchschnittliche Follow-up betrug 9,9 Monate. Zu LE kam es in 1,7% (0,7-4%), zu TVT in 5,4% (0-14%), einer Thrombose oder Stenose der Vena cava inferior, kam es in 2,8% (0,6-8%), sie war wie mechanische Komplikationen am Filter (Migration, Embolisation, Perforation, Fraktur) meist erst im späteren Verlauf zu beobachten. Schwerere Komplikationen beim Legen der Filter sind nicht aufgetreten.

Zusammenfassend kann trotz dem Mangel an randomisierten kontrollierten Studien postuliert werden, dass ein Cavaschirm LE, die bekannterweise nicht selten tödlich verlaufen, verhindern kann. Studien ergeben Hinweise, dass vor allem in den ersten Monaten nach Legen des Filters LE nicht häufiger auftreten, als dies unter einer Antikoagulation ohne Filter erwartet werden kann (Angel LF....; - Carrier M, Le Gal G, et al. ((2010)). Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*; 152: 578-589). Die Indikation muss sorgfältig in Zusammenarbeit mit dem Interventionisten gestellt werden, unter dessen Aegide der Schirm eingelegt würde. Es muss ein Filterfabrikat verwendet werden, das gut dokumentiert ist und sich bisher bewährt hat. Besteht die Indikation nur vorübergehend, soll ein temporärer Schirm verwendet werden, der

nach einigen Wochen wieder entfernt werden kann, insbesondere weil Filterkomplikationen oft erst im späteren Verlauf auftreten. Eine davon ist die Thrombose der V. cava inferior, die allerdings asymptomatisch verlaufen kann. Bei bekannter TVE in der unmittelbaren Vorgeschichte oder im Venenduplex vor der Entfernung resp. der Feststellung eines grösseren Thrombus im Filter bei der Evaluation vor der Entfernung soll vorgängig über

mindestens 2-3 Wochen

eine Antikoagulation im therapeutischen Bereich etabliert werden (Hoppe H ((2009)). Optionale vena cava filter, Deutsches Ärzteblatt, Jg 106, Heft 24: 395-402). Wir empfehlen auch bei liegendem Schirm, falls wegen Blutungsgefahr nicht zu risikoreich, eine medikamentöse Thromboseprophylaxe.

Etablierte Indikation bei VTE	Mögliche Indikation bei VTE	Mögliche Indikation ohne bekannte VTE
- KI, Komplikationen und Versagen der AK	- Thrombolyse/Thrombektomie bei massiver LE oder iliocavalen TVT	- Trauma mit KI für AK und hohem Risiko für VTE
	- Thrombendarterektomie der A. pulmonalis bei pulmonal-arterieller Hypertonie nach rezidivierenden LE	- Operation und hohes Risiko für VTE
	- TVT iliocaval mit frei flottierenden Anteilen ( Filter und AK )	
	- Operation/Geburt bei bekannter VTE	

Die verschiedenen Filtertypen sind in Bezug auf die Verhinderung einer Lungenembolie alle etwa gleich wirksam (LE-Inzidenz bei 2,6–3,8 %). Hinsichtlich der Inzidenz von Thrombosen an der Implantationsstelle (23–36 %) und V.-cava-Thrombosen (3,6–11,2 %), die allerdings durch Kollateralisation klinisch meist asymptomatisch verlaufen, gibt es Unterschiede zwischen den Filtertypen [11]. Erste Erfahrungen mit temporären, wieder entfernbaren Filtern (z. B. Günter-Tulip-Filter) bei kleineren Patientenserien von Patienten mit Polytrauma und Hirntumoren sind positiv [11]. Es liegen jedoch zu wenige Daten mit längeren Beobachtungszeiten größerer Patientenserien vor, um die Anlage von V.-cava-Filtern als Prophylaxe zu empfehlen [25]. Nach den Empfehlungen des „American College of Chest Physicians“ soll die Indikation zur Anlage wieder entfernbaren V.-cava-Filter beim Versagen der Antikoagulation sowie bei deren Kontraindikation gestellt werden [3].

Praxistipp
Bei Hochrisikopatienten kann ein Screening mit Ultraschalluntersuchungen der Beinvenen 1- bis 2-mal wöchentlich zur frühzeitigen Detektion von tiefen Beinvenenthrombosen sinnvoll sein.

### 18.1.3 Medikamentöse Prophylaxe

#### Verabreichung von Heparinen

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 307 neurochirurgischen Patienten wurde gezeigt, dass im Vergleich zu Stützstrümpfen der Einsatz von LMW-Heparin (40 mg Enoxaparin, verabreicht innerhalb 24 h postoperativ) das Risiko von proximalen TBVT von 13 % auf 5 % senkt [1]. Eine Metaanalyse zeigte mit der Anwendung einer kombinierten medikamentösen und mechanischen Prophylaxe eine Reduktion des relativen Risikos für thromboembolische Ereignisse um 45 % [10].

- > LMWH ist wegen der einfacheren subkutanen Verabreichungsmöglichkeit, der fehlenden Notwendigkeit zur Monitorisierung und einfacheren Dosierbarkeit zum Goldstandard geworden.

Das Blutungsrisiko scheint bei LMWH geringer zu sein als bei UFH, wie große Metaanalysen gezeigt haben [18]. UFH, kontinuierlich i.v. verabreicht, weist allerdings bei hohem Einblutungsrisiko und bei potenziell anstehenden Notfalleingriffen den Vorteil auf, dass es mit einer Halbwertszeit von 2 h unmittelbar gestoppt und vollständig durch Protaminsulfat antagonisiert werden kann.

#### Perioperatives Management bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei Patienten unter Antikoagulation sind in . Tab. 18.4 und . Tab. 18.5 dargestellt.

Stehen Patienten vor neurochirurgischen Elektiveingriffen unter oraler Antikoagulation, sollten Cumarine früh genug, mindestens 5 Tage präoperativ, gestoppt werden. Durch Verabreichung von Vitamin K kann die Normalisierung der Gerinnung beschleunigt werden. Bei einem INR <2,0 sollte mit UFH in therapeutischer Dosierung begonnen werden. Die Heparinisierung sollte 4–6 h vor dem Eingriff gestoppt werden. Bei Patienten mit hohem Einblutungsrisiko und stattgehabter tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb der letzten 3 Monate sollte die Anlage eines V.-cava-Filters erwogen werden.

Postoperativ sollte vor dem erneuten Einsatz von UFH eine CT-Kontrolle erfolgen. Thromboembolie- und Einblutungsrisiko müssen zusammen mit dem Operateur individuell abgewogen werden.



Praxistipp			
<p>Nach unserer Erfahrung empfiehlt sich bei strenger Indikation zur Antikoagulation die Heparinisierung 6 h postoperativ nach CT-Kontrolle mit 5.000 bis 10.000 E/24h, am 1. postoperativen Tag in halber und ab dem 2. Tag in therapeutischer Dosierung ohne Bolusgabe.</p>			

- > Bei Notfallpatienten mit Subarachnoidalblutung, chronischem oder subakutem Subduralhämatom, intrazerebraler Blutung, malignem Mediainfarkt und Schädel-Hirn-Trauma soll entsprechend dem hohem Nachblutungsrisiko der Quick-Wert möglichst innerhalb von wenigen Stunden >60 % angehoben werden. Ist die Verabreichung von FFP ungenügend (insbesondere bei möglichst schnell zu erfolgender Notfallkraniotomie) oder durch Volumenüberlastung limitiert, sollte Prothrombin-Komplex-Konzentrat verabreicht werden [17].

Prothrombin-Komplex-Konzentrat wird aus gepooltem humanem Plasma gewonnen und enthält alle Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, Protein C und S sowie zur Minimierung der prothrombotischen Potenz minimal Heparin und Antithrombin.

- > Die Dosierung erfolgt Körpergewichts- und INR- abhängig: Vom Präparat Beriplex® sind bei einem Patienten mit 70 kg und einem INR zu Beginn der Behandlung von 2,0–3,9 1500–2000 E, bei einem INR von 4,0–6,0 2500 E und bei einem INR >6,0 3500 E zur Normalisierung erforderlich.

## Nebenwirkungen

### Blutungen

#### ■ Heparin in niedriger Dosierung

In der Studie bei 307 neurochirurgischen Patienten traten in der Placebo- wie auch in der Heparingruppe (Enoxaparin 1×40 mg s.c., Therapiebeginn früher als 24 h postoperativ) gleich häufig – in je 4 Fällen – intrazerebrale Blutungen auf (Enoxaparin 2,6 %, Kontrolle 1,9 % [1]). Im Rahmen einer retrospektiven Analyse an 872 neurochirurgische Patienten, die täglich mit 2×5000 IE UFH s.c. behandelt wurden, fanden sich bei 4 Patienten relevante Nachblutungen [27]. In einer retrospektiven Fallserie von 1564 Patienten (Heparin 3×5000 IE s.c., Therapiebeginn früher als 24 h postoperativ) fanden sich bei 31 Patienten (2,0 %) klinisch manifeste intrakranielle Hämatome [20]. In einer Serie von Tumorpatienten wurde gezeigt, dass 40 mg Enoxaparin s.c., verabreicht unmittelbar vor Anästhesieinduktion, die Inzidenz postoperativer Nachblutungen signifikant auf 11 % erhöht [5], sodass auf eine medikamentöse Prophylaxe unmittelbar präoperativ verzichtet werden sollte.

Wir empfehlen, nach sorgfältiger individueller Risikoabwägung bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko 6–24 h postoperativ – nach Besprechung einer ersten postoperativen CT-Untersuchung mit dem Operateur – die Heparinprophylaxe zu beginnen. Auch bei primär konservativ behandelten Neurointensivpatienten können jederzeit Katheterinstallationen oder Notfalloperationen erforderlich werden, sodass generell eine Umstellung der Cumarintherapie auf unfractioniertes Heparin zu empfehlen ist.

Praxistipp			
<p>Nach unserer Erfahrung empfiehlt sich bei strenger Indikation zur Antikoagulation die Heparinisierung 6 h postoperativ nach CT-Kontrolle mit 5.000 bis 10.000 E/24h, am 1. postoperativen Tag in halber und ab dem 2. Tag in therapeutischer Dosierung ohne Bolusgabe.</p>			

#### ■ Heparin in therapeutischer Dosierung

Bei einer Literaturübersicht, bei der das Einblutungsrisiko neurochirurgischer Patienten mit Indikation zur vollen Antikoagulation untersucht wurde, wurde gezeigt, dass das Einblutungsrisiko deutlich geringer ist, wenn Heparin in therapeutischer Dosierung erst am 3. postoperativen Tag oder später eingesetzt wird [15].

Als mögliche Erklärung der erhöhten Blutungsgefahr unmittelbar postoperativ wird die Wundheilung nach Hirnoperation angeführt: Die inflammatorische Phase (Tag 0–2) sei wesentlich abhängig von der Thrombusbildung, während die anschließende fibroblastische Wundheilung (Tag 2–4) unabhängig von der Gerinnung abläuft [15].

#### ■ Heparinneutralisierung

Bei Blutungskomplikationen kann zur Terminierung der antikoagulatorischen Wirkung von UFH als Antidot *Protamin* (Protaminsulfat oder Protaminhydrochlorid) langsam über 5 min. i.v. verabreicht werden.

Protamin bildet mit Heparin einen Komplex, wodurch die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin blockiert wird. Als Regel gilt, dass 1 ml Protamin die Wirkung von ca. 1000 IE Standardheparin neutralisiert. Für die richtige Protamindosis muss die Halbwertszeit des Heparins und die Applikationsart berücksichtigt werden; d. h. es muss abgeschätzt werden, wie groß die noch zirkulierende UFH-Menge ist. Nach Verabreichung von Protamin soll weiter nach den aPTT-Werten verfahren werden.

> Bei Überdosierung kann Protamin die Thrombozytenfunktion hemmen und dann selbst eine verstärkte Blutungsbereitschaft verursachen.

Low-Molecular-Weight-Heparin lässt sich mit Protamin nur ungenügend oder gar nicht antagonisieren, da bei LMWH nur die Anti-IIa-Aktivität, nicht aber die Anti-Xa-Aktivität aufgehoben wird.

Rivaroxaban gehört zu der Gruppe der neuen Thrombin- und Faktor-Xa-Antagonisten, welche oral verabreicht werden können und bzgl. Dosierung nicht monitorisiert werden müssen [26]. Nach den Phase-III-Studien RECORD I–IV ist Rivaroxaban zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knieprothesen zugelassen. Phase II- und -III-Studien nach Beinvenenthrombose und Lungenembolie, bei Vorhofflimmern und zur Schlaganfallprophylaxe sind im Gange [26]. Intrakranielle Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban werden uns im Klinikalltag zunehmend begegnen. FXa-Aktivität und aPTT werden zwar durch Rivaroxaban beeinflusst, jedoch bestehen keine validierten Testverfahren, um den Effekt zu monitorisieren. Auch stehen keine spezifischen Antidote zur Verfügung. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 5 und maximal 13 Stunden.

#### ■ Heparininduzierte Thrombozytopenie

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) tritt in 2 Formen auf.

HIT I, die nichtimmunologische Form, tritt meist innerhalb der ersten 2 Tage nach Heparintherapiebeginn auf, ist in der Regel asymptomatisch und führt zu einer milden Thrombozytopenie (100.000–150.000/μl).

HIT II, die immunologische Form, ist charakterisiert durch einen Thrombozytenabfall <100.000/μl oder um >50 % innerhalb 5–10 Tagen nach Start der Heparintherapie und den Nachweis von heparinabhängigen, thrombozytenaktivierenden Antikörpern und/oder Anti-Plättchenfaktor-4- (PF4-)Antikörpern [2].

Die HIT I ist klinisch nicht relevant und bedarf keiner Maßnahmen.

Venöse Thrombosen und primäre Lungenembolie sind die häufigsten Komplikationen einer HIT II. Ohne Therapie liegt die Mortalität bei 20–30 %, während sie mit Alternativantikoagulanzen immer noch 6–12 % beträgt.

Labortests, die eine HIT definitiv beweisen oder ausschließen, sind nicht verfügbar. Sowohl funktionelle Methoden wie der Plättchenaggregationstest (PAT) als auch immunologische Methoden (Nachweis von Anti-PF4/Heparin-Antikörper mittels ELISA) sind bezüglich der Sensitivität und Spezifität limitiert, sodass auch wegen der zeitlichen Verzögerung der Laboruntersuchungen die Diagnose klinisch gestellt werden muss.

Zu den diagnostischen Kriterien gehören:

1. Thrombozytenabfall unter Heparin in Abwesenheit anderer Thrombozytopenieursachen,
2. Thromboseausdehnung oder Neuauftreten von Thrombosen unter Heparin und
3. die Erholung der Thrombozytopenie nach Absetzen des Heparins.

> Die Therapie der HIT II besteht im Absetzen des Heparins und Wechsel auf Danaparoid, rekombinantes Hirudin (Lepuridin) oder Fondaparinux.

#### Fazit

Einerseits ist die Notwendigkeit einer mechanischen und medikamentösen Thromboembolieprophylaxe bei Neurointensivpatienten unbestritten, andererseits können Blutungskomplikationen, wie sie für konventionelles Heparin dosisabhängig beschrieben sind, zu fatalen Ausfällen führen. Bei allen Patienten steht die individuelle Risikoabwägung im Vordergrund: Das Einblutungssrisiko wird gegenüber dem Thromboembolierisiko abgewogen. Bei Hochrisikopatienten und absoluten Kontraindikationen zur Antikoagulation soll die Einlage eines Cava-Schirms diskutiert werden.

#### Perioperatives Management bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmern

Bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmern und geringem Risiko eines kardio- oder zerebrovaskulären Ereignisses wird das Absetzen von Acetylsalizylsäure (ASA) und Clopidogrel 5 Tage vor neurochirurgischen Eingriffen, nach Schädel-Hirn-Trauma, nach spinalem Trauma und bei intrakraniellen Blutungen empfohlen. In Notfallsituationen können intakte Thrombozyten transfundiert werden.

Elektive Eingriffe sollten, wenn möglich, nach kürzlicher Anlage eines koronaren Stents verschoben werden, bis die kombinierte Therapie von ASA/Clopidogrel nicht mehr erforderlich ist (unbeschichtete Stents >6 Wochen; beschichtete Stents >1 Jahr). Stenthrombosen sind bei akutem Verschluss in 64,4 % der Fälle mit Tod oder Myokardinfarkt verbunden [4]. Eine überbrückende Therapie mit UFH, LMWH oder Tirofiban, einem GPIIb/IIIa-Inhibitor mit kurzer Halbwertszeit [22], soll nach Absetzen von ASA/Clopidogrel erwogen werden. In Notfallsituationen muss das Nachblutungsrisiko gegenüber den möglichen Konsequenzen eines Stentverschlusses individuell und situativ abgewogen werden.

1. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. (1998) Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 339:80–85
2. Bombeli T (2002) Management von Thrombosen und Blutungen. Ein klinisches Vademecum. Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle
3. Buller HR, Agnelli G, Hull HD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE (2004) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126(s3):401–428
4. Cutlip DE, Baim DS, Kalon KL, et al. (2001) Stent thrombosis in the modern era. A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 103:1967–1971
5. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, et al. (1998) Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 43:1074–1081
6. Gerlach R, Scheuer T, Beck J (2003) Risk of postoperative hemorrhage after intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study. *Neurosurgery* 53:1028–1034
7. Gnanalingham KK, Holland JP (2003) Attitudes to the use of prophylaxis for thrombo-embolism in neurosurgical patients. *J Clin Neurosci* 10:467–469
8. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C (2004) Anticoagulants for ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000024
9. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF (1994) Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients. Review. *Neurosurgery* 34:280–295
10. Iorio A, Agnelli G (2000) Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 160:2327–2332
11. Keller IS, Meier C, Pfiffner R, et al. (2007) Clinical Comparison of Two Optional Vena Cava Filters *J Vasc Interv Radiol* 18:505–511
12. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ (2001) Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 32:262–267
13. Kujath P (2001) Perioperative Thromboseprophylaxe. Bremen, London, Boston, UNI-MED
14. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G (2005) Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 65:865–869
15. Lazio BE, Simard JM (1999) Anticoagulation in neurosurgical patients. Review. *Neurosurgery* 45:838–848
16. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD et al. (2002) Prospective evaluation of the safety of Enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg* 137:696–701
17. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. (2008) Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J of Thrombosis and Haemostasis* 6:622–631
18. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, et al. (1997) Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thromboembolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 27:65–74
19. Powers SK, Edwards MS (1985) Prevention and treatment of thromboembolic complications in a neurosurgical patient. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds) *Neurosurgery*. McGraw-Hill, New York, pp 406–410
20. Raabe A, Gerlach R, Zimmermann M, et al. (2001) The risk of haemorrhage associated with early postoperative heparin administration after intracranial surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 143:1–7
21. Raslan AM, Fields JD, Bhardwaj A (2010) Prophylaxis for venous thrombo-embolism in neurocritical care: a critical appraisal. *Neurocrit Care* 12:297–309; doi:10.1007/s12028-009-9316-7
22. Savonitto S, Urbano MD, Caracciolo M, et al. (2010) Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of “bridging” antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *British J of Anesthesia* 104:285–291
23. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. (2007) Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 106:601–608
24. Van Gijn J, Rinkel GJ (2001) Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124:249–278
25. Young T, Tang H, Hughes R (2010) Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Review* 2:CD006212
26. Weitz JI (2010) New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 103:62–70
27. Wen DY, Hall WA (1998) Complications of subcutaneous low-dose heparin therapy in neurosurgical patients. *Surg Neurol* 50:521–525